

Válaszok Dr. Mayer Árpád opponensi véleményére

Köszönöm Mayer Árpád tanár Úrnak, hogy elvállalta doktori értekezésem véleményezését!

Az opponensi véleményben megfogalmazott kérdésekre azok sorrendjében válaszolok:

- 1. kérdés: Mivel magyarázza az OOI nem randomizált vizsgálatában (45 beteg) relatíve magas, 8,9%-os tumorágyon kívüli recidívát 11,1 év után, ami 12 év után már 9,3% volt? Talán a korai esetekben a HDR-BT célterülete volt „szűk”?**

Válasz: Első, nem randomizált HDR brachyterápiás vizsgálatunkban a tumorágyon kívüli lokális recidíva kialakulásának 12 éves valószínűsége 9,3% volt, tumorágy recidíva viszont nem jelentkezett, így az azonos oldali emlő recidívák 12 éves aránya is 9,3% volt. Ezek alapján az éves recidíva arány mindössze 0,78% volt, ami az 1990-es évek második felében (a betegek kezelését 1996 és 98 között végeztük) jó eredménynek számított. Igazolja ezt az is, hogy az azonos időszakból illesztett kontrollokkal végzett retrospektív, összehasonlító vizsgálatunkban a helyi daganatkiújulás 12 éves aránya 50 Gy teljesemlő-besugárzás (+/- tumorágy boost) után is hasonló volt: 50 Gy teljesemlő-besugárzás után 12,5%, míg 50 Gy teljesemlő-besugárzás + boost után 9,4%.

A tumorágyon kívüli recidívák kissé magasabb arányának okát inkább abban látom, hogy ebben az időszakban az I. stádiumú, ösztrogén receptor pozitív emlőrákos betegeknél még nem minden esetben javasoltunk hormonterápiát. Nem randomizált vizsgálatunkban a betegek mindössze 16%-a részesült hormonterápiában (elsősorban tamoxifen kezelésben), míg a későbbi randomizált vizsgálatunkban (1998 és 2004 között) a betegek 68%-a, végül a multicentrikus GEC-ESTRO randomizált vizsgálatunkban (2004 és 2009 között) már a betegek 87%-a részesült antiösztrogén kezelésben (ekkor elsősorban már aromatáz-inhibitorokat alkalmazva). A William Beaumont Kórház (Ref.: Shah C. és mtsai.: Radiother Oncol 2011;100:210-214), illetve a német-osztrák multicentrikus vizsgálat (Ref.: Ott O.J. és mtsai.: Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;80:1458-63) eredményei is igazolták, hogy akcelerált parciális emlő brachyterápia után a hormonterápia elmaradása szignifikánsan emeli a helyi daganatkiújulás kockázatát. Saját randomizált vizsgálatunk – doktori értekezésemben nem szereplő – alcsoport analízise is igazolta, hogy a helyi daganatmentesség kockázatát mindössze két tényező emelte szignifikánsan: a 40 év alatt életkor és a hormonterápia elmaradása.

Nem randomizált vizsgálatunkban a referencia izodózis (V100) által lefedett térfogat valóban kisebb (átlag: 50 cm³) volt, míg az azt követő két randomizált vizsgálatban ugyanez a térfogat lényegesen nagyobb (63 cm³, illetve 81 cm³) volt. Ennek oka a CT alapú, valódi háromdimenziós besugárzás-tervezés bevezetése volt. A kisebb besugárzott térfogat esetén esetlegesen előforduló céltérfogat-tévesztés azonban elsősorban a tumorágy recidívák és a tumorágyhoz közeli recidívák (ún. „marginal miss”) arányát emelhette volna – a tumorágyon kívüli recidívák magasabb aránya ezzel nem magyarázható.

- 2. kérdés: Az OOI randomizált vizsgálatában már kedvezőbb eredményeket látunk a tumorágyon kívüli recidívák vonatkozásában: 3,1% versus 1,5%. Mi az oka ennek a különbségnek?**

Válasz: Randomizált vizsgálatunkban a tumorágyon kívüli recidívák 10 éves valószínűsége részleges emlőbesugárzás után 3,5%, míg teljesemlő-besugárzás után 1,6% volt. Értekezésem 25/b. ábráján (60. old.) látható, hogy a Kaplan-Meier görbék teljesen párhuzamosan futnak, és

a különbség nem szignifikáns ($p=0,4138$). Statisztikai értelemben tehát nincs lényeges különbség a két kezelési kar között.

Elvileg természetesen előfordulhat, hogy részleges emlőbesugárzás esetén a nem kezelt emlőben ki nem mutatható, mikroszkópikus daganatos gócok maradnak kezeletlenül, de ennek klinikai jelentőségét eddig nem sikerült igazolni.

3. kérdés: Az OOI randomizált vizsgálatában a kozmetikai eredményeket értékelő skálát nem lenne célszerű beteg/orvos relációban is értékelni, növelve ezáltal az eredmény objektivitását?

Válasz: Az OOI unicentrikus, randomizált vizsgálatában a kozmetikai eredmények értékelését a kezelőorvosok végezték. Ebben a vizsgálatban a betegek értékelését még nem kértük, ami valóban növelte volna az eredmények objektivitását. Ezzel szemben a multicentrikus GEC-ESTRO vizsgálatban a kezelőorvosokkal párhuzamosan a betegek is értékelték a kozmetikai eredményeket (értekezés 21. táblázata, 66. old.). A GEC-ESTRO vizsgálatban rögzített eredményeink alapján a kozmetikai eredmények kezelőorvosok, illetve betegek általi értékelésében nem volt lényeges különbség: a kiváló/jó kozmetikai eredmény aránya egyedüli brachyterápia után a betegek szerint 90,3% volt, míg az orvosok szerint 88,2%, ami azt bizonyítja, hogy a kezelőorvosok megfelelő objektivitással értékelték a kozmetikai eredményeket, sőt az eredmények értékelésében szigorúbbak voltak, mint a betegek maguk.

4. kérdés: A GEC-ESTRO vizsgálatban a kozmetikai eredmények/késői radiogén mellékhatások vonatkozásában az APERT kedvezőbbnek tűnt, számomra igen érdekes módon! Talán a betegbeválasztás is „körültekintőbb” volt és a HDR BT technika térfogatát már nagyobb számban posztimplantációs CT alapján határozták meg. Kérném a Kollega Úr válaszát is erre!

Válasz: A GEC-ESTRO vizsgálatban valóban kicsit magasabb volt az APERT karon a kiváló/jó kozmetikai eredmény aránya (88,2% versus 86,7%; $p=0,07$). Ugyancsak egy nem szignifikáns előny volt megfigyelhető a G2-3 késői bőr mellékhatások vonatkozásában (3,2% versus 5,7%; $p=0,08$), míg a G2-3 fibrózis előfordulási aránya APERT után volt kissé magasabb (7,6% versus 6,3%; $p=0,53$). Az egyetlen szignifikáns különbséget – valóban nem várt módon – a G2-3 fokozatú emlőfájdalom arányában tapasztaltuk az APERT javára (1,1% versus 3,2%; $p=0,04$). Ennek magyarázata talán az lehet, hogy a teljesemlő-besugárzásnál a teljes mellkasfal részesül sugárkezelésben, míg APERT esetén a mellkasfal nagy része egyáltalán nem kerül besugárzásra.

Előző randomizált vizsgálatunkban is hasonló eredményeket kaptunk: egyedüli emlő brachyterápia után kedvezőbbek a kozmetikai eredmények és alacsonyabb a bőr mellékhatások aránya, míg a tumorágyra lokalizált fibrózis kissé magasabb arányban alakulhat ki, mint teljesemlő-besugárzás után. A brachyterápia okozta fibrózis arányának csökkenése elsősorban a dózishomogenitás javulásának köszönhető: első nem randomizált vizsgálatunkban a dózis-egyenetlenségi hányados (ún. DNR) átlagos értéke még 0,45 volt, az ezt követő randomizált vizsgálatunkban már csak 0,38, míg a GEC-ESTRO randomizált vizsgálatban a DNR értékét a vizsgálati protokollnak megfelelően minden esetben 0,35 alatt kellett tartani.

5. kérdés: A jelenlegi eredmények birtokában Polgár kollega Úr miként látja a HDR BT és 3D-KRT, illetve IG-IMRT indikációs körét a jövőben, ha mindhárom

technika rendelkezésre áll? Esetleg osztja-e az én véleményemet: a három technikát tekinthetjük egy fejlődési folyamat „állomásainak” is?

Válasz: Véleményem szerint jelenleg mind a HDR BT, mind a képvezérelt IMRT hasonlóan jó eredményességgel alkalmazható gyorsított részleges emlőbesugárzásra. A frakciónkénti képvezérlés nélkül végzett 3D-KRT-t ma már nem alkalmazzuk – azt valóban egy fejlődési folyamat köztes állomásának tekinthetjük. Jelenlegi klinikai gyakorlatunkban az emlő mérete, a tumorág elhelyezkedése és bőrhöz való viszonya alapján döntünk, hogy brachyterápiát vagy IG-IMRT-t javasolunk az arra alkalmas betegeknek. Nagyobb méretű emlőben, mélyen fekvő tumorág esetén a brachyterápiával, míg kisebb emlőben, a bőrfelszínhez közelebb eső tumorág esetén a képvezérelt külső besugárzással lehet kedvezőbb dóziseloszlást elérni. Vannak olyan esetek is, amikor mindkét technika alkalmazható – ilyenkor a beteg preferenciája is figyelembe vehető.

6. kérdés: Lokális recidíva posztoperatív reirradiációja HDR-BT-vel (saját közleményük)?

Válasz: A lokális emlő recidíva második szervmegtartó műtétje perioperatív HDR BT-val végzett reirradiációval saját eredményeink (J Contemp Brachyther 2009;1:131-136; Magy Onkol 2012;56:68-74), illetve a GEC-ESTRO retrospektív multicentrikus feldolgozása (Radiother Oncol 2013;108:226-231) alapján biztonságos alternatívája a standard „salvage” masztektómiának. Doktori értekezésemnek ez nem képezte részét, mivel ebben a kérdésben prospektív randomizált vizsgálat nem végezhető a betegek preferenciája miatt. Jelenleg a GEC-ESTRO emlőrák munkacsoportjában egy illesztett kontroll, retrospektív összehasonlító vizsgálathoz gyűjtjük az adatokat, aminek során 600 masztektómiás és 300 második emlőmegtartó kezelésben részesült beteg eredményeit fogjuk összehasonlítani.

Megköszönve Mayer tanár Úr bírálatát, kérem válaszaim szíves elfogadását.

Budapest, 2017. május 03.

Dr. Polgár Csaba